

⑤

Int. Cl. 2:

⑥ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



C 07 J 1/00

C 07 J 21/00

DE 27 57 157 A 1

⑦

Offenlegungsschrift 27 57 157

⑧

Aktenzeichen: P 27 57 157.9-42

⑨

Anmeldetag: 19. 12. 77

⑩

Offenlegungstag: 21. 6. 79

⑪

Unionspriorität:

⑫ ⑬ ⑭

⑮

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 16 α -alkylierten Steroiden

⑯

Anmelder: Schering AG, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

⑰

Erfinder: Neef, Günter, Dr.; Eder, Ulrich, Dr.; Haffer, Gregor, Dr.; Sauer, Gerhard, Dr.; Nickolson, Robert, Dr.; 1000 Berlin

Prüfungsantrag gem. § 28b PatG ist gestellt

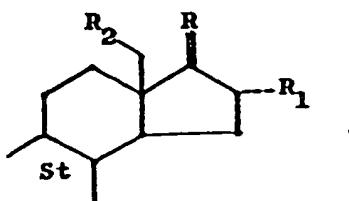
DE 27 57 157 A 1

BEST AVAILABLE COPY

2757157

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von 16α -alkylierten Steroiden
der allgemeinen Formel



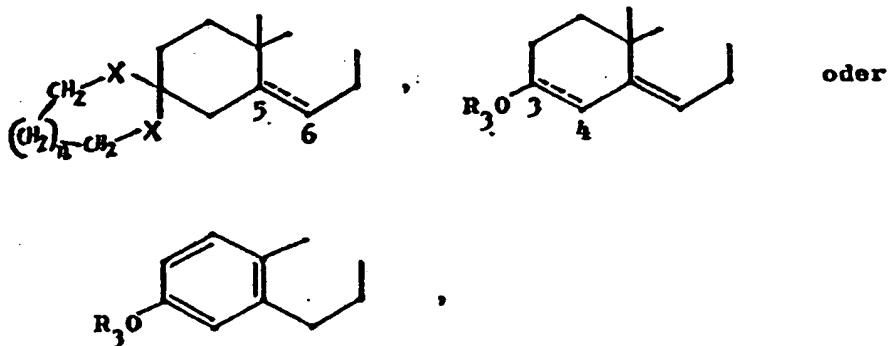
worin

R für Sauerstoff oder Wasserstoff und Hydroxy,

R₁ für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit
bis zu 8 C-Atomen,

R₂ für Wasserstoff oder Methyl

und St für



- 2 -

809825/0552

Formular-Nr.: 1592

Vorstand: Dr. Herbert Arnold · Dr. Christian Brühe · Hans-Jürgen Hammes
Dr. Heinz Hanke · Karl Otto Möhlkensohle · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzenkopf
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 203 u. AG Kamen HRB 509

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 55 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-104, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

34 P 9 W 3570

2757157

worin

X für Sauerstoff oder Schwefel,

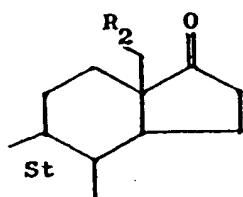
$C_3=C_4$ und $C_5=C_6$ für eine CC-Einfach- oder
CC-Doppelbindung,

n für 0 oder 1 und

R_3 für Methyl, Äthyl, Tetrahydropyranyl und Methoxy-
methyl stehen,

dadurch gekennzeichnet,

daß man 17-Ketosteroide der allgemeinen Formel



worin R_2 und St die oben angegebene Bedeutung haben,
mit Dimethylhydrazin in Gegenwart eines wasserentziehenden
Mittels, vorzugsweise o-Ameisensäuretriaalkylester, in einem
protischen oder aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen
oberhalb Raumtemperatur umgesetzt und das so erhaltene 17-
Keto-N,N-dimethylhydrazon bei Temperaturen von -80 °C bis
Raumtemperatur mit Alkalimetall-Basen in einem aprotischen
Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt,
anschließend mit einem Alkylhalogenid der Formel R_1Y ,

- 3 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hammann
Dr. Heinz Haase - Karl Otto Mühlbierscheid - Dr. Horst Witrodt
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkopff
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 260 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin E3 - Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7008 00, Bankleitzahl 100 910 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 261/2008, Bankleitzahl 100 700 00
Berlin-Hanover-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-162, Bankleitzahl 100 202 00
54 100 10 30709

2757157

worin R₁ die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Chlor, Brom oder Jod steht, reagieren läßt und das so erhaltene 16α-Alkyl-17-keto-N,N-dimethylhydrazon nach an sich bekannten Methoden in wässriger Phase spaltet und gegebenenfalls die in 3-Stellung befindliche Schutzgruppe abspaltet, wobei gegebenenfalls zuvor die 17-Ketogruppe zur Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise reduziert wird.

- 4 -

909825/0552

Formular-Nr.: 1439-2

Vorstand: Dr. Herbert Axen - Dr. Christa Brüha - Hans-Jürgen Hammes
Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schweitzerkopf
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Berlinoase
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 200 u. AG Kamen HRB 5081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 85 89 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-191, Bankleitzahl 100 109 19
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 700 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 201/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00

34 pag Nr 25710

SCHERING AG
Gewerblicher Rechtsschutz

4

2757157

Verfahren zur Herstellung von 16 α -alkylierten
Steroiden

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Aszals · Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hammann
Dr. Heinz Mannse · Karl Otto Mittelstaedt · Dr. Horst Fritzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Derghausen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 85 - Postfach 85 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1173-301, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241 5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

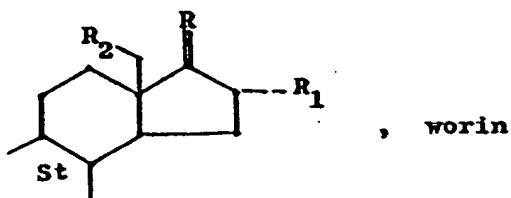
34 PM IV 3078

- K -

5

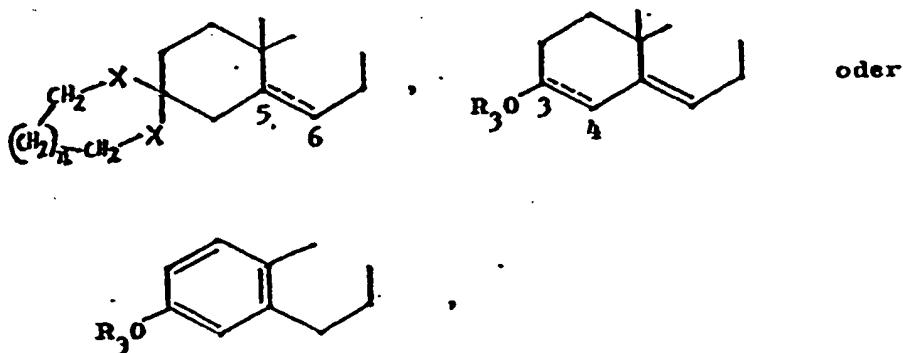
2757157

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
16 α -alkylierten 17-Ketosteroiden der allgemeinen Formel



, worin

R für Sauerstoff oder Wasserstoff und Hydroxy,
R₁ für einen gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit
bis zu 8 C-Atomen,
R₂ für Wasserstoff oder Methyl
und St für



- 5 -

909825/0552

Formular-Nr. 14352

Vorstand: Dr. Herbert Arnatz - Dr. Christdea Bruhn - Hans-Jürgen Hancke
Dr. Heinz Homme - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzenbeck
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 280 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 63 - Postfach 60 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1173-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 7008 00, Bankleitzahl 100 403 08
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 09
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14 362, Bankleitzahl 100 202 09
54 74 97 35718

- 5 -
6
2757157

worin

X für Sauerstoff oder Schwefel,

$C_3=C_4$ und $C_5=C_6$ für eine CC-Einfach- oder
CC-Doppelbindung,

n für 0 oder 1 und

R_3 für Methyl, Äthyl, Tetrahydropyranyl und Methoxy-
methyl stehen.

Bekannterweise ist die stereoselektive Synthese von 16α -Alkylsteroiden durch direkte Alkylierung von 17-Ketoenolaten dadurch erschwert, daß das thermodynamische Gleichgewicht für Alkylderivate weitgehend auf der Seite der 16β -Alkylderivate liegt (A. Bowers, P.G. Holton, E. Necochea, and F.A. Kincl, Steroids 1961, 4057). Die Gewinnung der α -Isomeren ist nur durch verlustreiche, fraktionierte Kristallisation oder Chromatographic möglich (DT 1 543 266). Zusätzlich tritt bei der basenkatalysierten Alkylierung von 17-Ketoenolaten in erheblichem Umfang Dialkylierung auf.

Ein weiteres bekanntes Verfahren zur stereoselektiven Einführung von 16α -Alkylderivaten setzt als Ausgangsmaterial 16-Oxosteroide voraus, die als solche schwer zugänglich sind und deren Überführung in die entsprechenden 16α -Alkyl-17-oxo-

- 6 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Brügel - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Hanse - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Wilzer
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkopff
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRD 280 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 63 - Postfach 63 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 177-109, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 700 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2003, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-352, Bankleitzahl 100 202 00

SI 11 IV 2079

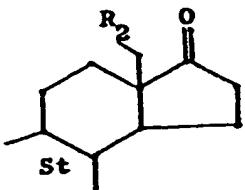
- 6 - 3

2757157

steroids a series of more complex steps is required (e.g.: G. Goto, K. Yoshioka, K. Hiraga and T. Miki, Chem. Pharm. Bull. 25, 1295 (1977)).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, ein Verfahren zur selektiven Einführung einer 16α -Alkylgruppe in 17-Keto-sterioide der Androstan- und Östranreihe bereitzustellen.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird dadurch gelöst, daß man
17-Ketosteroide der allgemeinen Formel



worin

R_2 und St die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Dimethylhydrazin in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, vorzugsweise o-Ameisensäuretrialkylester, in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel bei Temperaturen oberhalb Raumtemperatur umgesetzt und das so erhaltene 17-Keto-N,N-dimethylhydrazon bei Temperaturen von -80 °C bis Raumtemperatur mit Alkalimetall-Basen in einem aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran, behandelt, anschließend mit einem Alkylhalogenid der Formel R₁Y,

909825/0552

- 7. -

2757157

worin R₁ die oben angegebene Bedeutung hat und Y für Chlor, Brom oder Jod steht, reagieren läßt und das so erhaltene 16α-Alkyl-17-keto-N,N-dimethylhydrazone nach an sich bekannten Methoden in wässriger Phase spaltet und gegebenenfalls die in 3-Stellung befindliche Schutzgruppe abspaltet, wobei gegebenenfalls zuvor die 17-Ketogruppe zur Hydroxygruppe in an sich bekannter Weise reduziert wird.

Die erfundungsgemäß eingeführte Alkylgruppe R₁ kann sowohl unsubstituiert als auch in an sich bekannter Weise substituiert sein. Unsubstituierte Alkylgruppen sind beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentylgruppe, 2-Methylbutyl-, 2,2-Dimethylbutyl- und die Hexylgruppe.

Substituierte Alkylgruppen können durch Arylgruppen wie z.B. durch Phenyl- oder Tollyl-, durch Alkoxy-, wie z.B. durch die Äthoxy-, Isopropoxy-, Methoxy-, Butoxy- oder Pentoxygruppe oder durch Mercapto wie Thiomethyl- oder Thioäthyl substituiert sein. Das unsubstituierte Alkyl kann auch ringgeschlossen sein, wie z.B. als Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe. Die Alkylgruppe R₁ kann auch acylsubstituiert sein. Als Acyl kommen an sich alle Reste von physiologisch verträglichen Carbonsäuren infrage. Bevorzugt sind solche, die sich von Alkanoylsäuren mit 2-7 Kohlenstoffatomen ableiten, wie

- 8 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruns - Hans-Jürgen Hammann
Dr. Helga Hammann - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 280 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 83 · Postfach 85 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

54 194 19 3278

2757157

z.B. monobasische Alkanoylsäuren wie die Essig-, Propion-, Butter-, Isobutter-, α -Äthylbutter-, Pivalin-, Valerian-, Isovalerian-, α -Äthylvalerian-, Trimethylessig-, 2-Methylbutter- oder 3-Äthylbuttersäure, oder cyclische Säuren, vorzugsweise cycloaliphatische Säuren, wie die Cyclopropylidenessig-, Cyclohexylcarbon- oder Cyclohexylessigsäure oder auch carbocyclische Aryl- oder Aralkylsäuren wie die Benzoes, 2-, 3- oder 4-Methylbenzoësäure.

Geignete Alkalimetall-Basen zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind beispielsweise n-Butyllithium, tert.-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Lithiumdiäthylamid, Natriumamid, Kaliumamid und Kalium-tert-butylat.

Die Methode zur Alkylierung von Ketonen über die Zwischenstufe des Hydrazons ist zwar an sich bekannt (E.J. Corey and D. Enders, Tetrahedron Lett. 1976, 11), jedoch lassen die publizierten Ergebnisse keinen Rückschluß auf die Stereochemie der Alkylierung von Fünfring-Ketonen, speziell von 17-Ketosteroiden, zu.

Die von Corey et al. beschriebenen Alkylierungsreaktionen von substituierten Cyclohexanonen zeigen, daß der neue Alkylsubstituent axial eingeführt wird. Im Falle von 17-

909825/0552

- 9 -

Formular-Nr. 1492-2

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bräuer - Max-Jörgen Hansen
Dr. Heinz Hanse - Karl Otto Mittelkenscheid - Dr. Horst Wöhrel
Vorsitzender des Aufsichtsrates: Dr. Eduard v. Schwartzenbos
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Dorphawes
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0081

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 15 - Postfach 63 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1173-101, Bankleitzahl 100 50 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/3000, Bankleitzahl 100 700 60
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00
31. Mai 1977 20716

2757157

Oxosteroiden wäre demzufolge die Alkylierung der quasi-axialen 16β -Position zu erwarten gewesen. Überraschenderweise wurde jedoch die nahezu ausschließliche Bildung der 16α -Alkylderivate gefunden.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird so durchgeführt, daß man das 17-Ketosteroid zunächst in das 17-Keto-N,N-dimethylhydrazon überführt. Hierzu wird das 17-Ketosteroid in einem protischen oder aprotischen Lösungsmittel, dessen Siedepunkt zweckmäßigerweise über 60 °C liegen sollte, wie Methanol, Äthanol, Benzol, Toluol, Xylol, Hexamethylphosphortriamid, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran oder Acetonitril gelöst und in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels wie o-Ameisensäuretriaalkylester, z.B. o-Ameisensäuretriäthylester, mit Dimethylhydrazin längere Zeit in der Wärme umgesetzt. Die Reaktion ist in der Wärme nach 24 Stunden praktisch quantitativ abgelaufen.

Das so erhaltene 17-Keto-N,N-dimethylhydrazon wird anschliessend in einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthyläther, Dimethoxyäthan oder Hexamethylphosphortriamid oder Gemischen davon gelöst und langsam mit einer Alkalimetall-Base, wie z.B. Butyllithium, das

- 10 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Brügel - Hans-Jürgen Hammes
Dr. Heinz Hansen - Karl Otto Michelscheid - Dr. Hans Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Haus der Gesellschaft: Berlin und Bergmannen
Handelsregister: AG Charlottenburg 30 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 63 20 11
Postcheck-Konto: Berlin 17/ct 1175-101, Bankleitzahl 102 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 103 7005 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/500, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 153 202 10

SA PH IV 35718

2757157

in einem inerten Lösungsmittel, wie Hexan gelöst ist, versetzt, wobei die Temperatur im Bereich zwischen -80 °C und +20 °C liegen sollte. Falls die benutzte Alkalimetallbase auch ohne Lösungsmittel benutzt werden kann, entfällt dieses Lösungsmittel im Reaktionsgemisch.

Zu diesem so vorbereiteten Reaktionsgemisch wird gleichfalls langsam das gewünschte Alkylhalogenid $R_1 Y$ gegeben, wobei die Alkylierung fast ausschließlich in 16 α -Stellung erfolgt.

Nach erfolgter Alkylierung wird das Hydrazon wieder gespalten. Hierzu wird das Hydrazon in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyäthan, Hexamethylphosphortriamid, Aceton, Methanol, Äthanol oder Acetonitril, gelöst und mit einer wässrigen Lösung von Kupfer(II)-chlorid oder Natriumperjodat bei Raumtemperatur behandelt.

Die Schutzgruppe R_3 kann entweder unter den Bedingungen abgespalten werden, die nicht zur Einstellung des thermodynamischen Gleichgewichts an C-16 führen können, oder die Abspaltung dieser Schutzgruppe erfolgt erst dann, wenn nach Reduktion des C-17-Ketons eine Isomerisierung am C-16 nicht mehr stattfinden kann. Im letzteren Fall ist die

909825/0552

- 11 -

Vorstand: Dr. Herbert Asmuss · Dr. Christesse Brügel · Hans-Jürgen Hammann
Dr. Heinz Hanneke · Karl Otto Mühlemannscheid · Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzenhoven
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergbaugeschäfte
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 230 u. AG Kamen HRB 9091

Postanschrift: SCHERING AG · D-9 Berlin 63 · Postfach 63 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-302, Bankleitzahl 100 202 00
50 FM W 3070

- 11 -
12

2757157

Entfernung der Schutzgruppe nach bekannten Verfahren ohne weiteres möglich.

Die Reduktion der 17-Ketogruppe erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Gut geeignet ist die Reduktion mit komplexen Metallhydriden, wie Natriumborhydrid, in Methanol oder einem anderen protischen Lösungsmittel und Lithium-aluminiumhydrid in einem Äther wie Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Soll eine gegebenenfalls vorhandene Tetrahydropyranylgruppe abgespalten werden, so erwärmt man das Tetrahydropyranyl-17-keto-16 α -alkylsteroid kurzfristig über Raumtemperatur in einem Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, in Gegenwart von Wasser und Kupfer(II)-chlorid. Die Abspaltung ist bei ca. 50 °C bereits nach wenigen Stunden vollständig, ohne daß dabei eine Isomerisierung des 16-Substituenten beobachtet wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist zwar auch ein mehrstufiges Verfahren, jedoch liefert es im Verhältnis zu den bekannten Verfahren wesentlich höhere Gesamtausbeuten an dem gewünschten 16 α -Alkylsteroid. Die Stereoselektivität der erfindungsgemäßen Reaktion beträgt 94-96 %,

- 12 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Hammann
Dr. Heinz Hanewi - Karl Otto Mittelholz - Dr. Horst Witte
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Derghamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 10 HRB 203 u. AG Kamen HRB 0051

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 100 700 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7026 08, Bankleitzahl 100 400 08
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 08
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-002, Bankleitzahl 100 202 09

54 191 IV 3570

SCHERING AG
Gewerblicher Rechenschaft

- 12 -

43

2757157

**Das erfindungsgemäße Verfahren hat weiterhin den Vorteil,
daß es von leicht zugänglichen 17-Ketosteroiden ausgeht.**

**Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind ent-
weder selbst pharmakologisch wirksam oder dienen als
Zwischenprodukte zur Herstellung von bekannten Wirkstoffen.**

**Die nachfolgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße
Verfahren erläutern.**

- 13 -

909825/0552

Fernmelde-Nr.: 14593

Vorstand: Dr. Herbert Amsel - Dr. Christian Brügel - Hans-Jürgen Hanauer
Dr. Heinz Hanauer - Karl Otto Münchhausen - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Berckmans
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 230 u. AG Kamen HPG 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 88 - Postfach 65 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1173-109, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 7000 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 2515/5000, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank - , Berlin,
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 202 00

SI 700 IV 3570

2757157

Beispiel 1

a) Eine Lösung von 20 g β -Äthoxy-5-androsten-17-on in 400 ml Äthanol, 60 ml Dimethylhydrazin und 12 ml ortho-Ameisensäuretriäthylester wird 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man in ca. 2 l Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die Essigesterextrakte mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Der ölige Rückstand wird aus Acetonitril kristallisiert. Man erhält 21,0 g β -Äthoxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone vom Schmelzpunkt 97-98 °C.

b) Eine Lösung von 5 g β -Äthoxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0 °C tropfenweise mit 13 ml einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Nach Zugabe röhrt man 60 Minuten bei 0 °C, tropft anschließend 1,3 ml Methyljodid bei 0 °C dazu und röhrt weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung gießt man in gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert mit Essigester. Das Rohprodukt wird aus Acetonitril kristallisiert. Man erhält 5,0 g β -Äthoxy-16 α -methyl-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone vom Schmelzpunkt 124,5-125,5 °C.

- 14 -

909825/0552

Vorstand: Dr. Herbert Asmis - Dr. Christian Brüne - Hans-Jürgen Hamann
Dr. Heinz Henze - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwarzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
Handelsregister: AG Charlottenburg 50 HRB 280 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 13 - Postfach 63 00 11
Postcheck-Konto: Berlin-West 1175-109, Bankleitzahl 100 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 105 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00
Berliner Disconto-Dank AG, Berlin, Konto-Nr. 201/5008, Bankleitzahl 100 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14-342, Bankleitzahl 100 202 00
SE PA W 22712

- 14 -
15

2757157

c) Eine Lösung von 1,4 g 3 β -Äthoxy-16 α -methyl-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazon in 63 ml Tetrahydrofuran und 12 ml Wasser wird mit einer Lösung von 1,48 g Kupfer(II)-chlorid in 19 ml Wasser versetzt und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gießt man in Wasser, extrahiert mit Essigester, wäscht die Essigesterextrakte mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Nach Kristallisation aus Diisopropyläther erhält man 1,25 g 3 β -Äthoxy-16 α -methyl-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 83-84 °C.

Beispiel 2

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1a) erhält man aus 20 g 3 β -Tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on 20,5 g eines Isomerengemisches von 16 α -Methyl-3 β -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazons mit den Schmelzpunkten 127-128 und 143-146 °C.
- b) Unter den Bedingungen des Beispiels 1b) erhält man aus 5 g des zuvor erhaltenen Hydrazons mit Methyljodid 4,95 g 16 α -Methyl-3 β -tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 159-161 °C.

nachrichtlich
ge... dort

- 15 -

909825/0552

Formular-Nr.: 1499

Vorstand: Dr. Herbert Asmus - Dr. Christian Brügel - Hans-Jürgen Hammes
Dr. Helmut Hanke - Karl Otto Mühlstädt - Dr. Horst Witzel
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergneustadt
Handelsregister: AG Charlotenburg 50 HRS 203 II, AG Karow HRS 0001

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 60 11
Postrechnungskonto: Berlin-West 1175-101, Bankleitzahl 109 100 10
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 109 7005 09, Bankleitzahl 109 400 00
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5209, Bankleitzahl 109 700 00
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
Konto-Nr. 14 382, Bankleitzahl 109 202 00

54 74 19 3570

c) Unter den Bedingungen des Beispiels 1c) erhält man aus 3,0 g des zuvor erhaltenen Hydrazons 2,4 g 16α-Methyl-3β-tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 176-177 °C.

nachträglich
geändert

Beispiel 3

3 g 16α-Methyl-3β-tetrahydropyran-2-yloxy-5-androsten-17-on-N,N-dimethylhydrazone werden in 30 ml Tetrahydrofuran und 16 ml Wasser gelöst und nach Zugabe von 5 g Kupfer(II)-chlorid 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 2,1 g 3β-Hydroxy-16α-methyl-5-androsten-17-on vom Schmelzpunkt 137-139 °C.

Beispiel 4

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1a) erhält man aus 5 g Östron-3-methyläther nach Kristallisation aus Acetonitril 5,6 g 3-Methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on-N,N-dimethylhydrazone vom Schmelzpunkt 85-86 °C.
- b) Eine Lösung von 20,4 g 3-Methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-on-N,N-dimethylhydrazone in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran wird unter den Bedingungen des Beispiels 1b) metalliert und mit 9,2 ml Bromäthan umgesetzt. Man erhält

- 15 -
17

2757157

20,2 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-

N.N-dimethylhydrazon vom Schmelzpunkt 101-103 °C.

c) 20.2 g des zuvor erhaltenen 16 α -^(M.)N,N-dimethylhydrazons wird unter den Bedingungen des Beispiels 1c) umgesetzt. Das so erhaltene Rohprodukt wird in Äthanol gelöst und mit Diisopropyläther kristallisiert. Man erhält 16,0 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -on als farbloses Öl.

UV: $\epsilon_{280} = 2\ 300$.Beispiel 5

16,0 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -on werden in 200 ml Äthanol gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 2,1 g Natriumborhydrid in 100 ml 80 %iger wässrigem Äthanol unter Eiskühlung versetzt. Man röhrt 16 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt anschliessend vorsichtig mit In-Salzsäure, gießt in Wasser und extrahiert mit Essigester. Man erhält nach Kristallisation aus Diisopropyläther 12,2 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -ol vom Schmelzpunkt 75-76 °C.

- 17 -

909825/0552

Formular-Nr.: 14328

Vorstand: Dr. Horst Asmus - Dr. Christian Brähe - Hans-Jürgen Homann
 Dr. Heinz Hanne - Karl Otto Mittelstaedt - Dr. Horst Witzel
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzenbeck
 Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen
 Handelsregister: AG Charlottenburg 10/110 200 u. AG Kamen HPO 0051

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 00 11
 Postscheck-Konto: Berlin-West 1175-100, Bankleitzahl 100 100 10
 Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 100 705 00, Bankleitzahl 100 100 08
 Berliner Diaconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/2008, Bankleitzahl 100 700 09
 Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,
 Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

Seite 17 von 32/32

Beispiel 6

2,0 g 16 α -Äthyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17 β -ol

werden in 20 ml Methylenechlorid gelöst und unter Eiskühlung langsam mit 1,4 g Bortribromid versetzt. Man röhrt 3 Stunden unter Eiskühlung, gießt anschließend in gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach Kristallisation aus Aceton erhält man 1,4 g 16 α -Äthyl-1.3.5(10)-östratrien-3.17 β -diol vom Schmelzpunkt 195-196 °C.

Beispiel 7

a) Unter den Bedingungen des Beispiels 1b) werden 5 g 3-Methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazone mit 2-Brompropan umgesetzt. Man erhält 4,9 g 16 α -Isopropyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazone vom Schmelzpunkt 106-106,5 °C (Acetonitril).

b) Analog Beispiel 1c) werden aus 4 g 16 α -Isopropyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on-N.N-dimethylhydrazone 3,8 g 16 α -Isopropyl-3-methoxy-1.3.5(10)-östratrien-17-on vom Schmelzpunkt 94-96 °C erhalten.

909825/0552

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.